

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1928-1929. — N° 57

LES
INJECTIONS INTRAVEINEUSES
D'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTAMINE

DANS LES SEPTICÉMIES CHIRURGICALES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 décembre 1928

PAR

Yves-Sylvestre HOSTIER

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à CASTRES (Tarn), le 6 juillet 1903.

Examineurs de la Thèse	{	MM GUYOT, professeur	<i>Président.</i>
		DUVERGEY, professeur	{ <i>Juges.</i>
		PERY, agrégé	
		JEANNENEY, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1928

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1928-1929. — N° 57

LES

INJECTIONS INTRA VEINEUSES

D'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

DANS LES SEPTICÉMIES CHIRURGICALES



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 décembre 1928

PAR

Yves-Sylvestre HOSTIER

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à CASTRES (Tarn), le 6 juillet 1903.



Examineurs de la Thèse

MM. GUYOT, professeur	<i>Président.</i>
DUVERGEY, professeur	} <i>Juges.</i>
PERY, agrégé	
JEANNENEY, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, POUSSEON, MOURE, PRINCETEAU,
W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	MAURIAC.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	VILLEMEN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. DELAUNAY (Physiologie). MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	JEANNENEY.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	CREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	N.	id.....	FAUGÈRE.
id.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	PIÉCHAUD.	Pharmacie.....	GOLSE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	N.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Accouchements.....	FAUGÈRE.	Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.
Cours complémentaire annexé. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

Pieux souvenir.

A MA MÈRE — A MON PÈRE

En témoignage de mon affectueux
respect.

A MON FRÈRE

A MA TANTE — A MON ONCLE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BRUGÈRE

*Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine
et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.
Officier d'Académie.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUYOT

*Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société de chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre et de l'Ordre de Sainte-Anne de Russie,
Officier de l'Instruction publique.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Tout étudiant éprouve à la fin de ses études une joie, une sensation de délivrance, qui est souvent tempérée par l'impression profonde qu'il change un peu de personnalité, qu'il va remplir un rôle actif dans la société, et surtout qu'il rompt avec un passé...

Un passé, en effet, formé d'une foule de souvenirs et d'émotions recueillis durant cinq années, lors des passages dans les stages hospitaliers ou aux divers cours de la Faculté. Certains vivent en notre esprit, personnifiés par l'image du maître qui a su nous attirer et a bien voulu nous instruire.

Monsieur le professeur Guyot, vous êtes pour les étudiants un exemple, un modèle de la valeur pédagogique parmi les grands maîtres chez lesquels nous avons eu le bonheur de passer et que nous remercions ici avec une gratitude infinie.

Ayant suivi votre stage, attentif à toutes vos paroles qui sont un enseignement clinique sûr, illustré en même temps par une foule d'anecdotes au charme personnel, nous y avons appris les bases de la pathologie et les directives de notre devoir professionnel.

Aussi, c'est avec une respectueuse reconnaissance que nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en présidant cette thèse.

A M. le professeur Jeanneney, qui a bien voulu nous inspirer ce travail et nous en donner les directives, va une grande part de notre gratitude, que nous le prions de trouver ici.

LES

INJECTIONS INTRA VEINEUSES

D'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

DANS LES SEPTICÉMIES CHIRURGICALES

INTRODUCTION

La thérapeutique, déjà si riche en médicaments de toute sorte, en compte très souvent de nouveaux dont la valeur et la vogue sont contestées parfois.

Certains ont des modes d'action, des indications électives qu'ils font considérer comme spécifiques.

Mais dans bien des cas l'art de formuler se complique du choix même du médicament.

Primum non nocere doit être, dans l'esprit de tout thérapeute, une maxime fondamentale.

Il faut laisser agir les défenses naturelles de l'organisme et aider ensuite celui-ci avec des médicaments suffisamment actifs pour influencer la cause ou l'agent de l'affection, mais incapables d'apporter un trouble dans la réaction.

De même qu'en pathologie chirurgicale on a fait une part plus grande aux antiseptiques faibles, de même en pathologie médicale, on a abandonné les produits par trop irritants.

Le professeur Carnot, en 1918, déclarait à la Société de biologie qu'il y avait quelque chose de paradoxal à rechercher des antiseptiques qui fussent à la fois toxiques pour les cultures microbiennes et inoffensifs pour les cellules d'un organisme infecté.

L'hexaméthylène-tétramine, dénommée formine par Trillat, semble être un de ces antiseptiques dont la vogue grandissante est fonction des qualités.

Réalisant une imprégnation antiseptique totale, la formine a été ordonnée dans toutes les maladies à bacille d'Éberth, à paratyphoïdes A ou B, à colibacille, à pneumocoque, etc...

Nous l'étudierons ici dans les affections chirurgicales et tout particulièrement dans les septicémies.

Mais, traitant un sujet qui touche directement diverses maisons spécialisées dans des préparations de ce médicament, pour marquer notre indépendance, nous nous efforcerons de n'employer pour désigner celui-ci que son nom : formine, ou sa définition : hexaméthylène-tétramine, et non pas le terme impropre et de nationalité étrangère qui est inscrit au Codex.

LES SEPTICEMIES

Historique et définition.

Dans l'histoire de la médecine, des termes très divers ont été employés pour définir et individualiser l'état clinique grave observé dans certaines circonstances et attribué au passage dans le sang de microbes pathogènes.

Piorry, en 1847, créa le terme de septicémie et le définit ainsi : altération du sang par des matières putrides, désignant ainsi l'affection appelée jusqu'alors d'une façon très vague : empoisonnement du sang ou putridité.

Malgré cette définition, l'étude de l'étiologie et des agents producteurs restera longtemps inconnue, puisque vingt ans plus tard Trousseau parlera encore de miasmes.

Cependant, dès 1822, Gaspard et d'Arcet avaient montré expérimentalement que par des inoculations intraveineuses de pus on pouvait reproduire des symptômes et des lésions analogues à ceux du donneur de pus.

Enfin, par la découverte de la bactérie charbonneuse, et malgré le scepticisme des savants officiels, Davaine, jeune préparateur de Rayer, inaugura, en 1850, l'histoire des microorganismes pathogènes.

Coze et Feltz, en 1866, montrèrent la virulence du sang septicémique après la mort.

Puis, en 1869, Nepveu, dans sa thèse, parla de filaments droits et mobiles trouvés dans le sang d'un malade mort de septicémie gangreneuse.

Davaine montre alors la virulence du sang durant la vie même du malade.

Mais c'est Pasteur qui le premier, dans sa communication à l'Académie de médecine du 22 janvier 1878, montra que les « éléments putrides » n'étaient autres que des éléments microbiens agissant par leur présence ou leurs toxines. L'année suivante, il découvrait le staphylocoque dans le pus du furoncle. Poursuivant le cours de ses recherches, il identifiait le streptocoque, après que Semmelweiss et Tarnier eurent montré la contagiosité de l'infection puerpérale.

En 1881, il communiquait à l'Académie de médecine la découverte du vibrion septique et la septicémie.

Talamon, en 1883, décrit et cultive le pneumocoque, l'inocule au cobaye et le retrouve dans le sang.

L'ère de la bactériologie alors ouverte, l'esprit médical dirigea ses recherches dans ce sens.

Chauveau et Arloing font à l'Académie de médecine une communication sur l'étude expérimentale de la septicémie gangreneuse qu'ils appellent gangrène traumatique envahissante.

Quelques mois plus tard, Trélat reprend la question, et l'opinion du corps médical commence à se vulgariser.

Roux, Chamberlan, Doléris, Veillon, Neisser, etc., découvrirent l'entérocoque, le pneumobacille, le tétragène, le gonocoque, le méningocoque, le protéus, le pyocyanique, le colibacille, le perfringens.

Tous ces éléments ayant été découverts dans le sang au cours d'affections déterminées et leur inoculation dans le sang d'un individu sain produisant chez celui-ci les symptômes de la maladie primitive, les cliniciens durent reconnaître en ceux-ci les agents des différents processus morbides.

Il restait encore à montrer comment se produisait l'infection et où était la porte d'entrée, et il fallut dissocier les septicémies en :

a) *Septicémies médicales*, dont les deux grandes portes d'entrée sont les voies respiratoires supérieures, le rhino-pharynx et l'appareil digestif.

Les voies d'accès sont ou la voie sanguine ou la voie lymphatique, si les germes ne sont pas arrêtés par le foie ou les ganglions.

Au sujet de l'étiologie et du mode de pénétration de certains agents, il faut citer l'expérience de M. le professeur Mauriac, qui montra la transmission du pneumocoque par la piqure de la puce. Nous savons que c'est ainsi que se transmet la peste bubonique.

b) *Septicémie puerpérale*. — Le plus souvent l'infection est apportée de l'extérieur par les mains de l'accoucheur ou par des instruments septiques sur la plaie utérine. Quelquefois les agents microbiens sont déjà dans l'organisme de la nouvelle accouchée qui, alors, est une porteuse saine, et c'est alors à la faveur du shock que l'infection se développe.

c) *Septicémies chirurgicales*. — Comme le fait très bien remarquer Sacqupée dans son article sur les septicémies, il faut différencier les septicémies consécutives à une plaie et celles qui sont consécutives à une lésion infectée. Dans les premières, la bactériologie a trouvé pendant la dernière guerre un nombre très complexe d'agents infectieux parmi lesquels figurent surtout le streptocoque, le tétragène, le staphylocoque et enfin tous les agents des gangrènes gazeuses : bacille perfringens, œdémations, aérogènes. Il faut aussi malheureusement signaler les septicémies postopératoires dues le plus souvent à une mauvaise stérilisation des instruments, des objets de pansements, des catguts, etc.

Dans les deuxièmes, on voit tout à coup des phénomènes généraux éclater au cours d'une lésion localisée et circonscrite : furoncle, puis staphylococcémie, otite moyenne suivie de thrombo-phlébite de la jugulaire, métro-annexite avec septicémie consécutive.

Ces infections persistantes résultent de l'apport incessant de bactéries. C'est pourquoi on peut toujours trouver à l'origine de ces septicémies l'existence d'un foyer d'infection locale extra-sanguine, mais communiquant avec le système circulatoire.

De Lavergne (de Nancy) a tracé un plan exact et clair de l'étude physio-pathologique des septicémies auquel nous empruntons quelques extraits.

La septicémie serait-elle une véritable contamination du sang par quelques microbes pathogènes ? Est-ce une véritable culture avec multiplication des germes *in vivo* ?

N'est-ce pas plutôt un simple état de transition dans lequel les bactéries sont, d'une part, déversées constamment dans le sang et, d'autre part, éliminées ou détruites.

Le sang n'est pas, en effet, un milieu de culture excellent pour la multiplicité des germes et les liquides organiques n'offrent une alimentation de luxe aux microbes que s'ils sont dilués.

En effet, le sérum pur d'un animal neuf possède un pouvoir bactéricide ou agglutinant vis-à-vis des microbes pathogènes. La meilleure preuve est la suivante : si l'hémoculture est devenue un bon procédé de diagnostic, c'est du jour où il fut reconnu que le sang devait être largement dilué dans les milieux de culture.

Enfin, tout dernièrement, cet auteur nous a donné les signes cliniques des septicémies aiguës.

De plus, Govaert a montré que l'apparition de corps microbiens dans le sang peut provoquer certaines modifications d'ordre physique et entraîner leur instabilité.

Les microbes seuls qui peuvent rester en suspension dans le sang sont capables de provoquer une septicémie, mais beaucoup seront éliminés par voie biliaire, intestinale ou rénale.

Aussi, baser la définition du terme septicémie sur la présence de microbes dans le sang serait une erreur, et avec Gastinel et Reilly nous imposerons comme signes indispensables d'une septicémie d'être « une infection générale conditionnée par la présence constante ou passagère dans le sang de bactéries pathogènes et de leurs poisons.

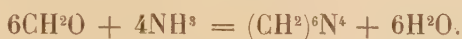
Issue de foyers septiques appréciables ou non, elle engendre des signes généraux graves tenant à la multiplication des microbes dans les organes, à l'action de leurs toxines, enfin aux effets nocifs des produits de désintégration cellulaire, tous symptômes laissant au deuxième plan le foyer infectieux initial.

L'HEXAMÉTHYLENE TÉTRAMINE

Propriétés chimiques.

Découverte par Battlerow, élève de Wurtz en 1860, Trillat, en 1894, l'appela formine et entreprit son usage médical avec G. Bardet. Sa formule est $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$.

Préparation : On l'obtient en traitant le formol commercial par de l'ammoniaque ; il y a une élévation notable de température qui cause l'évaporation du liquide et la formation de cristaux que l'on fait recristalliser dans l'alcool.



Ces cristaux rhomboédriques, blancs, brillants, de saveur sucrée et de réaction alcaline, sont très solubles dans l'eau ; moins dans l'alcool, et pas du tout dans l'éther. La chaleur les décompose en formol et ammoniaque, la même réaction se produit dans les solutions. La stérilisation se fait donc par tyndallisation.

Pour se rendre compte de la présence de formine dans un liquide, dans l'urine par exemple, il faut traiter cette solution par un excès d'eau bromée. Il se forme un précipité jaune orangé, c'est le procédé Manquat.

Cette solution de formine peut aussi donner un précipité jaune marron avec un excès d'eau iodo-iodurée. Ce second procédé est dû à M. le professeur Denigès.

Un caractère très particulier et très remarquable de l'hexaméthylène tétramine est de se dédoubler en présence des acides organiques en aldéhyde formique et en ammoniaque. On a cru voir là le facteur principal de la valeur antiseptique de ce produit. Mais Cammidge était, dès 1901 (article dans *The*

Lancet), opposé à cette réaction, tout au moins dans un organisme ; Læper et Legros-Didier controversèrent aussi cette théorie en 1918, et en 1926 s'appuyèrent sur Verpy qui n'avait pu déceler de formol par distillation dans des urines.

Propriétés physiologiques et biologiques.

Dorlencourt et Dupuy de Frenelle firent des expériences sur la valeur antiseptique de la formine sur des cultures de streptocoques virulents récemment prélevés sur des foyers d'infection grave. Avec une solution à 2 p. 100, les cultures furent tuées, et par repiquage sur bouillon sans formine, les cultures repoussèrent en neuf jours.

Avec une solution à 3 p. 100, les cultures furent tuées et le repiquage fut négatif.

* * *

Duthoit, de l'Institut Pasteur de Lille, prit une émulsion de bacilles paratyphiques A et B, à 15-20 millions par cc. dans une solution de Ringer contenant 2 p. 100 de formine.

Le nombre des microbes tomba de 50 p. 100 en vingt-quatre heures et les autres disparurent entre le quatrième et le sixième jour.

Le bacille d'Eberth est plus résistant, puisqu'il ne fut pratiquement tué que le septième jour.

Le pneumobacille et le bacterium coli sont encore plus résistants, puisque le dixième jour la stérilisation n'est pas toujours complète.

Duthoit fit une deuxième série d'expériences sur du bouillon additionné d'une solution de formine :

A 1 p. 1.000, les T. A. B. furent très retardés ;

A 2 p. 1.000, ils furent détruits ;

A 3 p. 1.000, les entérocoques et staphylocoques furent détruits ;

A 4 p. 1.000, le pneumobacille fut empêché ;

A 8 p. 1.000, le pneumobacille fut détruit.

Ici encore, on ne peut pas invoquer l'action du formol, car si on ajoute 0,02 p. 100 de carbonate de soude, qui évite la mise en liberté de celui-ci sans entraver les bactéries, on a des résultats superposables.

*
* *

Duthoit fit encore une expérience sur le pouvoir antiseptique conféré à la bile du chien après injection intraveineuse de formine. Cet animal, d'un poids de 10 kilos, reçut 2,5 grammes d'hexaméthylène tétramine dans la saphène. Les bacilles para A et B furent détruits en vingt-quatre heures, le bacille d'Eberth le fut en quarante-huit heures et le colibacille fut détruit après quatre jours, tandis que sur bile aseptique les cultures de T. A. B., de coli et de staphylocoque doré se développèrent très nettement. Un certain nombre de travaux très documentés ont été faits sur la façon dont se comporte un organisme humain sain vis-à-vis de l'hexaméthylène tétramine absorbée.

Il faut signaler tout particulièrement la thèse de Caubet sur l'élimination de la formine, suivant le mode différent d'administration.

Par voie digestive, l'élimination se fait en dix heures avec maximum obtenu après deux heures et demie.

Par voie sous-cutanée, il en est très sensiblement de même que précédemment.

Par voie intramusculaire, l'élimination se fait en neuf heures, mais avec maxima en quatre heures.

La voie intraveineuse donne des résultats plus rapides, puisque l'élimination a lieu en six heures avec maxima en deux heures.

Il faut citer aussi les travaux de M^{lle} Lucas-Championnière et Dupuy de Frenelle : l'hexaméthylène tétramine absorbée par la bouche à dose de 2 à 3 grammes par jour est retrouvée dans le pus des plaies, aussi bien cranio-cérébrales que des membres. Cette méthode d'antisepsie par voie interne fut malgré tout en défaveur au début de la guerre.

Une expérience inverse fut faite par Paychère et Dupuy de

Frenelle : des pansements humides et des irrigations furent faits sur et dans des plaies avec des solutions d'hexaméthylène tétramine à 4 p. 100, et ce corps fut décelé dans les urines. En pansement avec une solution à 1 p. 100, il n'y eut pas de réaction dans les urines.

Avec une solution à 2 p. 100, la réaction fut positive.

Avec une solution à 3 p. 100, la réaction fut nette neuf fois sur dix entre douze et trente-six heures.

Avec une solution à 10 p. 100, il n'y eut pas de signes d'intoxication, signes qui seront cités plus loin.

Par irrigation et goutte à goutte rectal, la réaction ne fut nette et constante qu'avec des solutions à 3 p. 100 et au-dessus.

Il ressort de toutes ces expériences que l'hexaméthylène est un antiseptique interne assez puissant, mais Dupuy de Frenelle a tenu à montrer son inocuité à doses élevées.

Pour cela, il l'administra à des doses progressives de 50 centigrammes par jour sous le contrôle de l'examen du sang et des urines et put arriver à 10 et même 15 grammes par jour sans accidents.

*
* * *

Ordonnée au début dans les infections des voies urinaires, l'hexaméthylène-tétramine fut employée en 1908 par J. Cowe, du John's Hopkins Hospital, pour désinfecter l'urine de ses typhiques.

Ses élèves virent que la formine s'éliminait par la salive, le suc pancréatique, la bile, et la retrouvèrent même dans le liquide céphalo-rachidien (Leischner et Denk).

Henri Vignes la découvrit dans le lait des femmes.

Tour à tour, Chauffard, Triboulet et Lévy en firent systématiquement un des médicaments de la fièvre typhoïde.

Pendant la guerre de 1914-1918, la formine fut employée pour le pansement des plaies et dans le traitement des affections du système respiratoire et, depuis lors, dans le traitement de l'encéphalo-myélite épidémique.

Helme, en mai 1921, fit une conférence et dit fondamentalement :

« L'élimination de l'hexaméthylène-tétramine est extrêmement rapide ; un quart d'heure après une injection, on peut en retrouver des traces dans les reins. »

En outre, elle provoque de la polyurie qualitative et quantitative ; il y a une élimination chlorurée, azotée ou urique plus ou moins abondante.

Verpy et Tonnet ont vu baisser la constante d'Ambard.

Cette polyurie nous explique pourquoi la formine, à dose suffisante, élève la tension artérielle ; c'est la chasse qui précède l'élimination ; de même, elle explique la dilution anormale du sang, dilution qui avait fait croire à un abaissement du taux des hématies et des leucocytes. Il semble cependant qu'apparaît un peu d'éosinophilie.

Læper et Legrosdidier, le 31 août 1918, disent que la formine est une substance peu toxique... C'est à peine si des doses fortes et souvent renouvelées déterminent à la longue un peu de dysurie et de prurit, exceptionnellement une certaine congestion vésicale, des troubles circulatoires et de véritables éruptions. Introduite, à la dose de 50 centigrammes par kilo d'animal, dans les veines d'un lapin, elle est parfaitement tolérée et réalise seulement une diurèse abondante, sans aucune manifestation toxique. Des doses de 1 gr. 5 à 2 grammes, même en injection intraveineuse, ne peuvent être dangereuses pour l'homme.

Ils ont adopté comme méthode de choix d'administration, et après quelques tâtonnements, la voie intraveineuse avec une solution aqueuse de 25 centigrammes par cc.

A Bordeaux, MM. Carles et Boissérie-Lacroix furent les premiers à faire, en 1920, des injections intraveineuses pour pyélonéphrite.

M^{re} Feldberg, en 1914, concluait que l'urotropine ne semblait pas avoir une bien grande influence sur les symptômes des maladies infectieuses et ne mettait pas à l'abri des complica-

tions suivantes : les abcès, les phlébites, les perforations intestinales, les myocardites...

Cependant cette jeune doctoresse considérait la formine comme un antiseptique évident des voies biliaires et rénales et comme un agent prophylactique des angiocholécystites, des pyélonéphrites, etc...

Mais peut-être cette insuffisance thérapeutique tenait-elle au mode d'administration qui était l'injection hypodermique avec une solution à 40 p. 100 dans la région ilio-fessière, injection qui a de plus l'inconvénient d'être douloureuse.

Aussi l'état actuel de la question est le suivant

L'hexaméthylène tétramine peut être employée sans danger et avec bonheur dans les états septicémiques et l'injection intraveineuse de solution à 25 p. 100 à dose de 1 gramme par jour semble être la meilleure voie d'après les divers ouvrages compulsés et d'après l'avis des chirurgiens auxquels nous nous sommes adressé.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

J. CARLES, BOISSERIE-LACROIX.

Pyélonéphrite chronique et injection intraveineuse d'uroformine.

Le nommé G., 25 ans, entre à l'hôpital pour pyélonéphrite droite; pâle et amaigri, abondantes sueurs nocturnes.

Température normale; pouls, 88.

Urines, 1.500 cc. Pus très abondant.

Anorexie absolue, nausées, constipation opiniâtre, langue saburrale. Tension, 13-6; I., 2: Douleur au rein droit.

Traitement. — 2 grammes d'uroformine par voie digestive. État stationnaire.

On fait alors 8 cc. à 10 p. 100 intraveineux. Dès le lendemain, la quantité de pus diminue. Trois jours après, cette quantité est tombée à la moitié. L'urine est plus claire.

On fait alors 13 ou 14 injections.

L'état général du malade se rétablit.

Plus de point douloureux.

OBSERVATION II

J. CARLES, LEURET, CREYX.

Pyélonéphrite post-gravidique.

Malade de 30 ans, tombé dans un état de profonde infection avec état typhoïde; hématurie et pyurie qui laissent craindre une issue fatale. On fit des injections intraveineuses à 10 p. 100 d'uroformine à dose de 2 à 10 cc.

En douze jours, les phénomènes s'amendent. Guérison en quelques semaines.

Hostier

OBSERVATION III

CAUBET et GUÉNARD.

Angiocholécystite lithiasique.

Malade rentrant à l'hôpital, service de M. le professeur Carles, avec angiocholite : douleurs violentes dans l'épigastre, vomissements bilieux, ictère, fièvre à 40 degrés, constipation et selles décolorées.

Urines rares : 300 cc.

Diète lactée et Murphy avec 3 grammes d'urotropine. État stationnaire.

Dix jours après, urotropine à 10 p. 100 en injections intraveineuses de 5, 5, 8, 8 et 5 cc. Dès la première injection, la température commence à baisser.

Intervention de M. le professeur Guyot, pas de calcul. M. le professeur Mauriac trouve des para A dans la bile.

OBSERVATION IV

CAUBET, Thèse de Bordeaux.

Pyélonéphrite post-partum.

Température à 40 degrés, carphologie, langue sèche, lèvres fuligineuses, pouls filant, chez une femme dont l'accouchement, très difficile, remonte à dix-sept jours. Le lendemain, l'état général s'est encore aggravé.

On pratique une injection intraveineuse d'uroformine quotidienne de 0,10, 0,20, 0,30, 0,50, 0,80, puis 1 gramme tous les deux jours.

Parallèlement au traitement, la fièvre s'amende, les urines cessent d'être hémorragiques au quatrième jour et s'éclaircissent progressivement pour être normales au douzième jour.

L'état général s'est amélioré au point que la malade commençait à se lever et à s'alimenter douze jours après son entrée.

La guérison s'est maintenue complète.

OBSERVATION V

GUYOT et JEANNENEY.

M^{me} R..., 23 ans. Accouchement il y a deux mois, le 10 octobre 1921, d'un garçon à terme. Accouchement pénible, déchirure périnéale légère. Cathétérisme vésical nécessaire. Lever au vingt-cinquième jour. Quelques jours après, signes de cystite, pollakiurie, polyurie trouble pendant le mois de novembre. Le 4 décembre, frisson, vomissements, point de côté droit. Aucun signe stéthoscopique.

Le 6 décembre, la température s'est élevée à 39°8. Signes de cystite, pertes fétides. Utérus gros et douloureux. Cataplasmes chauds, lavements, irrigations vaginales, glace sur le ventre.

2 grammes d'uroformine *per os*. Aucun résultat. Les signes généraux et locaux s'aggravent.

L'analyse d'urine donne : Volume, 1.800 cc.; densité, 1020; dépôt floconneux très abondant; minéralisation en urée normale (19 grammes par litre); en chlorures et en phosphates, faible (1 gramme); en acide urique élevée (1 gramme); 10 centigrammes d'albumine; très nombreux leucocytes : le champ en est littéralement couvert; cellules vésicales, quelques cellules piriformes, nombreuses cellules hexagonales, cellules rénales.

Le 9 décembre, injection intraveineuse de 5 cc. d'une solution d'uroformine au dixième.

La température baisse, les urines augmentent. Cependant, léger délire et langue rôtie.

On pratique chaque jour suivant une injection de 1 gramme d'uroformine. Sédation marquée. Le rein droit, encore palpable, n'est plus douloureux. Mais le 12, la température s'élève à nouveau; le rein gauche est gros, douloureux.

Le 13, on injecte 1 gr. 30 d'urotropine et on fait un abcès de fixation. Le 14, la température n'a baissé que de quatre dixièmes de degré, mais la malade a dormi sans délirer. Les jours suivants, la température descend rapidement sans qu'il soit besoin d'injecter à nouveau de l'uroformine. Cependant, le 16 décembre, les urines, dont

la quantité est tombée à 1 litre, présentent encore les caractères suivants : urée faible, 15 grammes; minéralisation en chlorures, normale (8 grammes); en phosphates, normale (1 gr. 5); en acide urique, normale (0 gr. 60); albumine, 1 gramme. Très abondants leucocytes. Quelques cellules vésicales.

Amélioration progressive, malgré une phlébite qui immobilise la malade jusqu'au milieu de janvier. En février, excellent état, les urines sont claires et renferment des traces faibles d'albumine.

En résumé, infection vésico-urétéro-pyélo-rénale grave avec signes septicémiques manifestement améliorée par l'uroformine intraveineuse. Cependant, au cours de ce traitement, rechute du côté opposé, d'ailleurs rapidement jugulée.

OBSERVATION VI

GUYOT et JEANNENEY.

Pyélonéphrite ascendante consécutive à une hystérectomie totale avec catéthérisme vésical. Élévation thermique rapidement améliorée.

Observation superposable à la précédente (janvier 1921).

OBSERVATION VII

GUYOT et JEANNENEY.

Pyélonéphrite descendante après grippe.

M^{me} G. M..., 38 ans. Envoyée pour des phénomènes abdominaux douloureux par le docteur Dupouy.

A l'arrivée, langue saburrale, teint subictérique; douleur dans l'hypocondre droit; constipation, ballonnement. Femme grasse, on ne sent pas le rein; douleur lombaire.

Urines rares présentant à l'examen rapide une quantité élevée d'albumine. Révulsion lombaire. Boissons abondantes.

Le 6 février, 1.400 cc. d'urine de densité 1018, avec un dépôt floconneux abondant; riches en chlorures, en phosphates, en acide urique; albumine, 40 centigrammes; dans le sédiment, on trouve des leucocytes et de grandes cellules épithéliales vésicales. Urée par

litre de sang, 0,76. Le 7 et les jours suivants, la température s'élève et se maintient au-dessus de 38 degrés. État typhique, langue fuligineuse, diarrhée.

Le 8, on sent le rein droit gros et douloureux. Il est fait aussitôt et pendant les jours suivants des injections intraveineuses d'uroformine à doses croissantes, jusqu'à 2 grammes par jour. Deux jours après la première injection, la température commence à baisser et les signes généraux s'améliorent considérablement. Le 12 février, la malade émet 2 litres d'urines faibles en chlorures et en phosphates, riches en acide urique; avec des traces d'albumine, de nombreux leucocytes, de nombreuses cellules épithéliales vésicales, quelques cellules rénales, quelques très rares hématies. Après 3 injections intraveineuses d'uroformine, la malade est cliniquement guérie.

Suites excellentes.

En résumé, pyélonéphrite descendante grave avec état typhique, guérie par des injections intraveineuses d'uroformine.

OBSERVATION VIII

GUYOT-JEANNENEY.

G. B..., 29 ans, domestique. Une fièvre typhoïde à 9 ans, des coliques néphrétiques à 27 ans, et depuis deux ou trois crises; la dernière, en novembre 1919, s'est accompagnée d'albuminurie. Une hématurie en 1918, et depuis deux ou trois hématuries peu abondantes en dehors des crises. Le 10 mars 1920, on sent le rein gauche gros et douloureux. L'urine recueillie aseptiquement renferme une grande quantité d'hématies et de leucocytes. Quelques cellules épithéliales banales. Pas de microbes ni de bacilles de Koch.

La cystoscopie montre une vessie normale.

Cathétérisme des uretères. Analyse des urines recueillies.

Vessie et rein droit : Albumine par litre, 7 grammes; rares hématies, très nombreuses cellules épithéliales.

Rein gauche : Albumine, 8 grammes; nombreuses hématies crénelées; rares cocci; pas de bacilles de Koch; polynucléaires.

L'examen radiographique des reins ne montre pas de calculs. L'examen médical, pratiqué par le professeur agrégé J. Carles, ne

révèle rien de particulier, sauf une respiration un peu diminuée à gauche.

On pratique, sur l'avis de M. J. Carles, des injections intraveineuses d'uroformine quotidiennes, du 20 au 27 mars. La malade est alors tout à fait améliorée. Ses urines sont claires, il n'y a plus de température ni de douleur rénale.

La malade quitte l'hôpital et a été revue depuis en bonne santé.

OBSERVATION IX

GUYOT-JEANNENEY.

Pyélonéphrite descendante après une fièvre typhoïde chez un jeune homme de 20 ans.

Polyurie trouble, pyurie, fièvre, mauvais état général. Une série d'injections intraveineuses pratiquée par nos confrères Aunis et Rosset-Bressant amène en un mois la guérison complète.

OBSERVATION X

GUYOT-JEANNENEY.

**Pyélonéphrite gravidique chez une femme enceinte de six mois.
Colibacillurie.**

Régime lacté. Six injections intraveineuses d'uroformine amènent une légère amélioration, mais la malade quitte l'hôpital et est perdue de vue. Résultat médiocre.

OBSERVATION XI

II. ACHARD, Article du *Progrès médical*, 16 novembre 1918.

7 observations, mais sans détails précis.

3 fois, il s'agissait de fracas osseux des membres;

2 fois, de plaies infectées des membres sans lésions osseuses.

Dans tous ces cas, on pouvait noter une température élevée (aux environs de 40 degrés); depuis plusieurs jours, pouls rapide et atteinte grave de l'état général.

On note même un abcès métastatique.

Traitement. — 1 gr. 25 d'urotropine *pro die* pendant plusieurs jours.

Diurèse progressive dès le lendemain ; chez un des blessés : 500-750-1.000-1.200-1.500 et 2 litres le septième jour. L'action antipyrétique est moins nette et semble n'être qu'une conséquence de l'amélioration de l'état général et de l'évolution de la blessure drainée et irriguée au Dakin.

Il reste à noter qu'aucun de nos malades n'a eu de complications rénales ou hépatiques ; l'un même a vu son teint subictérique et la douleur de son foie céder à la deuxième injection. C'est donc ainsi assurer la prophylaxie des complications rénales ou hépatiques.

OBSERVATION XII (personnelle).

M^{me} T..., 31 ans.

Appelé d'urgence auprès d'une femme qui depuis deux jours avait des pertes rougeâtres, alternant avec de véritables hémorragies, dont le bas-ventre était généralement douloureux et qui présentait un état général alarmant. Teint plombé, lèvres fuligineuses. Température à 39°7. Pouls à 130. Polypnée, état subdélirant. Palpation : ventre assez souple. Toucher : utérus gros et mou. Col ouvert.

Curage digital immédiat : débris ovulaires et caillots. Grand lavage à 40 degrés environ avec sérum physiologique bouilli. Piqûres d'adrénaline et d'ergotine et on commence les piqûres intraveineuses d'hexaméthylène-tétramine, à la dose de 5 cc. par jour.

Le troisième jour, après 2 injections, température à 38 degrés, pouls à 120.

Le cinquième jour, température à 37°7, pouls à 105.

Le huitième jour, température à 37 degrés, pouls à 90.

On arrête les injections intraveineuses et on donne 2 grammes d'hexaméthylène tétramine par jour et *per os*. Guérison complète en dix-huit jours. Donc, résultat excellent dans septicémie post-abortum.

OBSERVATION XIII (personnelle).

F..., jeune homme de 18 ans.

Se présente à nous avec une plaie de la face antérieure de la jambe droite, une trainée de lymphangite et une grosse adénite inguinale.

Température, 37°5. Repos et grands pansements humides.

Deux jours après, température, 39°2. Pouls à 110. État typhique... Quelques phlyctènes autour de la plaie.

Encouragé par l'observation précédente, on commence aussitôt l'hexaméthylène-tétramine intraveineux. On fait les premier, deuxième et troisième jours, 5 cc.; les quatrième, cinquième, sixième, on ne fait plus que 2 cc., car il y a une amélioration très sensible en trois jours.

Le septième jour, température normale.

Donc, en résumé, excellent résultat dans un état septicémique post-traumatique.

ACCIDENTS

Parmi le grand nombre d'articles parus sur l'hexaméthylène-tétramine, on recueille un nombre relativement restreint d'accidents dont les plus bénins sont une irritation congestive de l'arbre urinaire avec, fréquence des mictions et brûlures de l'urètre et dont les plus graves sont : l'albuminurie, la cylindrurie et l'hématurie, celle-ci causée soit par lésion rénale, soit par destruction globulaire, par hémolyse.

En 1912, Crowe citait 7 cas d'hématuries sur 95 malades.

En 1913, Levy (Fernand) rapportait à la Société de biologie un cas d'albuminurie chez une fillette typhique.

Roger (de Montpellier) annonçait un syndrome analogue chez un homme.

A Heidelberg, Cuntz, de la Clinique dermatologique Bettmann, rapporte un cas d'albuminurie et un cas d'hématurie.

Les auto-observations de Maguira et Karwoski sont à peu près semblables.

Enfin, il y a peu de temps, Pierre Marie et Behague signalaient les 2 cas suivants :

Deux prisonniers français, retenus en Allemagne dans un camp de concentration, décidèrent, pour se faire envoyer en Suisse, de simuler de la tuberculose rénale en provoquant des hématuries.

Grâce à la complicité d'un infirmier, ils absorbèrent des doses journalières d'urotropine (n'oublions pas que c'est en Allemagne) de 100 grammes.

Après deux jours, les hématuries recherchées apparurent et peu après les deux hommes rentrèrent en France et se rétablirent complètement.

Mais dix huit mois après, ils observèrent une gêne progressive dans la mobilisation des cuisses sur le bassin; la marche devenait pénible et difficile.

Chez l'un, on constate une ankylose presque totale des articulations coxo-fémorales, la mobilisation du fémur entraîne et déplace le bassin. La force musculaire est conservée dans les jambes et la sensibilité est normale partout.

Ni sucre, ni albumine.

La radiographie de ces 2 malades a été faite; elle montre des déformations considérables et irrégulières de la tête fémorale qui déborde des surfaces articulaires.

A la même réunion, Netter signalait 5 cas d'hématurie précédée de dysurie qui disparut, d'ailleurs, aussitôt le traitement suspendu, mais il n'a jamais observé de cas de morbus coxae senilis.

Ces divers types d'accidents semblent dus soit à l'impureté des médicaments employés qui deviennent irritants et caustiques, soit à des doses exagérées, comme dans les deux cas de Pierre Marie, soit enfin à la susceptibilité particulière de certains malades qui présentent quelquefois, dans le premier quart d'heure de l'infection, une petite élévation thermique et un frisson caractérisant un léger phénomène de choc, sans intérêt en pratique courante.

Il existe cependant une contre-indication à l'administration de la formine.

En effet, H. Vignes a montré expérimentalement l'élimination de ce produit dans le lait, chez la femme et chez la chèvre; or, il a été prouvé par Bliss et Novy que la formine empêche l'action de la trypsine, diminue celle des autres ferments et entrave la coagulation de la caséine.

H. de Rothschild et Trillat ont communiqué un cas d'intoxication chez un enfant avec du lait formolé à 1 p. 10.000. Cet antiseptique ne doit donc pas être prescrit chez les nourrices atteintes de lésions rénales.

CONCLUSIONS

Par l'étude des propriétés antiseptiques de l'hexaméthylène-tétramine et par la preuve de ses réelles qualités thérapeutiques dans les observations, nous devons conclure à la valeur incontestable des injections intraveineuses de formine. Nous avons vu, en effet, l'état général du malade, ou du blessé, changer dès les toutes premières injections; l'inquiétude et l'anxiété disparaurent, la souffrance diminua, et, d'une façon presque constante, la courbe de la température tomba assez rapidement pendant que se produisait une crise de diurèse. Il faut donc accorder à ce médicament un rôle sédatif, antithermique et éliminateur.

Aussi, à notre avis, il est possible d'user de ce médicament à deux titres différents :

1° A titre préventif :

Un chirurgien, dans la préparation de son malade à l'acte opératoire, pourra ordonner à la fois l'hexaméthylène-tétramine et la vaccinothérapie pré-opératoire. Il sera possible d'éviter sans doute ainsi de graves complications hépato-rénales.

Malheureusement, les résultats n'ont pas été publiés si cette méthode a été sérieusement employée;

2° A titre curatif :

Au contraire, quand les signes généraux graves de la septicémie ont éclaté, la plupart des chirurgiens pourront avoir recours aux injections de formine. Cet antiseptique interne, dont l'élimination se fait surtout par les voies biliaires et urinaires, a donc son indication impérieuse dans les cholécystites, les pyélonéphrites, les colibacillooses avec syndrome entéro-rénal.

L'efficacité du produit est d'ailleurs beaucoup plus sensible

quand l'infection est descendante, tandis qu'au contraire, cette efficacité est plutôt incertaine quand l'infection est ascendante. Nous tenons à signaler que dans certains cas on a essayé d'allier la valeur du bleu de méthylène à celle de la formine et si les résultats sont bons en médecine dans les affections pleuro-pulmonaires, il n'y a pas d'observations chirurgicales précises. Au contraire, l'association iode-formine a été faite avec succès.

Nous accordons à ces produits une réelle valeur dont les indications sont assez larges.

Notre but sera largement atteint quand cette méthode de traitement sera vulgarisée et que des résultats heureux auront été obtenus.

VU : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. GUYOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 12 décembre 1928.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Note sur l'emploi en chirurgie générale des injections intraveineuses d'urotropine. *Progrès médical*, 16 novembre 1918.
- AUREL. — Contribution à l'étude des infections puerpérales. Thèse Paris, 1927.
- AYERZA. — Injection intraveineuse d'urotropine dans la fièvre typhoïde. Thèse Buenos-Ayres, 1966.
- BARCELLOS. — Urotropine intraveineuse. Rio de Janeiro, 1920.
- BRUZZI. — Recherches hémoculturelles dans les septicémies. *Otologia* décembre 1926.
- BURCKLE. — Traitement de la fièvre puerpérale. Thèse Strasbourg, 1928.
- CADENAT, FUNCH-BRENTANO et FALGAIROLLE. — Septicémie staphylococcique par abcès du sein. *Art médical*, n° 32.
- CARLA FONSO GANDOLFO. — Consideraciones sobre septicemias. *Revista de medicina*, julio 1927.
- CARLES et BOISSERIE-LACROIX. — Pyélonéphrite aiguë et injection intraveineuse d'urotropine. *Journal de médecine de Bordeaux*, 25 mai 1920.
- CARLES, CRÉYX et LEURET. — Un cas grave de pyélonéphrite post-gravidique traité et rapidement guéri par l'urotropine intraveineuse. *Journal de médecine de Bordeaux*, février 1921.
- CAUBET. — Les injections intraveineuses d'uroformine. Thèse Bordeaux 1921.

- CAUBET. — Communication à la Société d'obstétrique et de gynécologie, 8 avril 1922.
- CHALIER-GIRAUD. — Septicémie à méningocoque. *Journal de médecine de Lyon*, 5 décembre 1926.
- CHALIER-GRANDMAISON. — Injections intraveineuses d'uroformine dans la fièvre typhoïde. *Progrès médical*, 24 juillet 1926.
- CHAUFFARD. — Urotropine dans le traitement des infections biliaires aiguës et de la fièvre typhoïde. *Semaine médicale*, octobre 1911.
- CHAUVEAU-ARLOING. — Étude expérimentale sur la septicémie gangreneuse. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 3 juin et 19 août 1884.
- COURTÈLLEMONT. — Syndrome clinique des septicémies. *Progrès médical*, 1911.
- CROWE. — *Archives internationales de pharmacodynamie*, 1908, t. XIX, p. 109.
- CUNTZ. — Deux cas d'albuminurie consécutifs à des ingestions d'urotropine. *Munchener Med. J.*, 29 juillet 1913.
- DAMADE. — Traitement des septicémies. Rapport à la Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux, mars 1928.
- DÈBRE et LAMY. — Septicémies à anaérobies. Société de pédiatrie, 9 février 1926.
- DUGEON. — Septicémies. *The Lancet*, 23 janvier 1926.
- DUPUY DE FRENELLE. — Recherche sur la puissance antiseptique et la puissance de pénétration dans l'organisme de l'hexaméthylène-tétramine. Société de médecine de Paris, 11 mai 1923.
- DUPUY et PRYCHÈRE. — Traitement des plaies de guerre par l'urotropine. *Lyon médical*, novembre 1918.
- DUTHOIT. — Recherche sur le pouvoir antiseptique conféré à la bile vésiculaire du chien par l'injection intraveineuse d'hexaméthylène-tétramine. Société de biologie. C. R. n° 26, 1923.
- FELDBERG. — Urotropine dans les fièvres infectieuses. Thèse Montpellier, 1914.
- FIESSINGER. — Les solutions isotoniques d'urotropine. *Journal des praticiens*, 3 janvier 1920.

- GASTINEL et REILLY. — Séméiologie de l'état septicémique. Congrès de médecine, 1927; *Presse médicale*, p. 1233.
- GUÉNARD et CAUBET. — Angiocholite lithiasique grave traitée avec succès par les injections intraveineuses d'uroformine. *Journal de médecine de Bordeaux*, 25 juin 1921.
- GUYOT et JEANNENEY. — Les injections intraveineuses d'uroformine dans les infections chirurgicales. *Journal de médecine de Bordeaux*, 1922, p. 491.
- GOVAERT. — Topographie microbienne des plaies. *Société de biologie*, Paris, 1917, p. 600.
- HELME. — L'uroformine. *Progrès médical*, 1921, p. 237.
- HUBBARD. — Action diurétique de l'hexaméthylène tétramine. *Internal clinique*, Philadelphie, 1923.
- LAVERGNE (DE). — Les septicémies. *Paris médical*, 1924, p. 530.
- Formes cliniques des septicémies aiguës. Congrès de médecine, 1927; *Presse médicale*, 1927, p. 1234.
- LOEPER. — Les injections intraveineuses d'uroformine. *Progrès médical*, 1929, p. 1216.
- LOEPER et GROSDIDIER. — Injections intraveineuses d'urotropine dans quelques infections. Société médicale des hôpitaux, 31 mai 1918.
- MARIE (Pierre) et BEHAGUE. — *Bulletin de l'Académie de médecine*, 11 mai 1926.
- MARTIN. — The conception of septicemia and the fate of microbes of the blood Stream. *Transact. Amer. Surgery Assoc.*, 1925, p. 562.
- PASTEUR. — Vibrion septique et septicémie. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1881, p. 176.
- RIEUX et ZOELLER. — Traitement des maladies infectieuses en clientèle. Maloine, 1926.
- SABRAZÈS et MASSIAS. — Rapport à la *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 8 février 1920.
- SANDERSON. — Streptococcal septicemia. *The Lancet*, 2 juillet 1927.
- TEISSIER. — Septicémies à bacille perfringens. *Bulletin médical*, 28 juillet 1926, p. 895.
- VAUCHER, BOEZ-LAUZENBERG et KELHSTARDT. — Septicémies à bacillus

perfringens. Société médicale des hôpitaux de Paris, 24 décembre 1925.

VIGNES (H.). — Action de l'eurotropine sur le lait. *Bulletin Société obstétrique et gynécologie*, Paris, 1912, p. 853.

WILLERDING. — Septicémies streptococciques. *Monde médical*, 15 avril 1926.

